

Der Vorsitzende des Stiftungsrates

presse-info • presse-info • presse-info • presse-info • presse-info

Frankfurt am Main, den 27. September 2005

RNA-Interferenz: Häckseln und Schneiden im Dienst der Zellgesundheit

*Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2006 geht an Craig Mello und Andrew Fire/
hoch dotierter Nachwuchspreis erstmals ausgeschrieben*

FRANKFURT. Der Biochemiker **Prof. Dr. Craig C. Mello** (44), Howard Hughes Medical Institute an der Massachusetts Medical School in Worcester, USA, und der Biologe **Prof. Dr. Andrew Z. Fire** (46), School of Medicine der Stanford University, Kalifornien, USA, erhalten den mit insgesamt 100.000 Euro dotierten Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2006 für die Entdeckung so genannter nicht-kodierender doppelsträngiger siRNAs (small interfering Ribonucleinacid), auch bekannt als Mittler der RNA-Interferenz (RNAi). Dies beschloss der wissenschaftliche Stiftungsrat der Paul Ehrlich-Stiftung. In der Begründung heißt es: „Die RNA-Interferenz ist eine vergleichsweise einfache und universelle Methode, um einzelne Gene abzuschalten, indem ihre Boten-RNA über einen komplexen Mechanismus mit Hilfe von doppelsträngigen kleinen RNA-Molekülen gezielt abgebaut wird. Sie ist in den vergangenen Jahren zu einem unverzichtbaren Werkzeug der Grundlagenforschung geworden und hat bereits jetzt einen unschätzbaren Beitrag zum Verständnis molekularer und damit auch medizinisch relevanter Zusammenhänge geschaffen. Andrew Fire und Craig Mello haben mit ihrer Arbeit hierfür die Grundlagen geschaffen.“ Fire und Mello entdeckten mit der RNA-Interferenz ein universelles System der Genregulation. Das Verfahren kann prinzipiell auf jede RNA-Sequenz angewendet werden und stellt damit ein ideales Werkzeug dar, zelluläre Gene für die funktionelle Genomanalyse gezielt vorübergehend abzuschalten, um deren Funktion zu verstehen. Die Einsatzmöglichkeiten dieser Methode sind so vielfältig, dass die Fachzeitschrift „Science“ die von Mello und Fire entdeckten siRNAs im Dezember des Jahres 2002 als „Durchbruch des Jahres“ feierten.

Der Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis, der am 14. März 2006 in der Frankfurter Paulskirche verliehen wird, gehört zu den höchsten und international renommiertesten Auszeichnungen, die in der Bundesrepublik Deutschland auf dem Gebiet der Medizin vergeben werden.

Zum ersten Mal wird am 14. März 2006 auch der mit 60.000 Euro dotierte Paul Ehrlich-Nachwuchspreis vergeben. Der in diesem Jahr erstmals ausgeschriebene Preis zeichnet Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler, die das 40. Lebensjahr noch nicht

vollendet haben, für hervorragende biomedizinische Forschung an deutschen Forschungsinstitutionen aus.

Bedeutung von RNA-Interferenz

Das Erbgut jeder tierischen und pflanzlichen Zelle enthält Tausende von Genen. Damit immer nur diejenigen Gene in Proteine übersetzt werden, die jeweils benötigt werden, bedient sich die Zelle verschiedener Schutzmechanismen. Diese regulieren effektiv, welche Gene in Boten-RNA umgeschrieben werden, die als Blaupause für die Proteinsynthese durch die zellulären Proteinfabriken, die Ribosomen, dient. Doch nicht nur körpereigene Gene müssen je nach Entwicklungsstadium und Zellfunktion stillgelegt werden. Wichtiger noch ist es, dass die Zelle schädliche Gene, zum Beispiel Gene von Krankheitserregern, abfängt und inaktiviert. Hierzu hat sie im Laufe der Evolution effektive Sicherheitssysteme entwickelt, darunter die 1998 von Craig Mello und Andrew Fire entdeckte RNA-Interferenz. Fast alle pflanzlichen und tierischen Zellen nutzen diesen Schutzmechanismen, um die RNA-Abschriften von potenziell gefährlichen Genen zu zerstören, bevor diese in Proteine übersetzt werden können. Mit Hilfe von RNA-Interferenz reguliert die Zelle darüber hinaus die Aktivität normaler Gene im Verlauf von Wachstum und Entwicklung, denn in einer Muskelzelle sind beispielsweise andere Gene aktiv als in einer Nervenzelle.

Wie funktioniert RNA-Interferenz?

Bei der RNA-Interferenz verhindert die Zelle die Expression eines Gens, indem sie kleine doppelsträngige RNA-Moleküle (siRNA) bildet. Diese entstehen, wenn ein Enzym namens Dicer (Häcksler) längere doppelsträngige RNA-Moleküle – virale RNA-Moleküle, regulatorische RNA-Sequenzen oder von außen in die Zelle eingeführte synthetische RNAs – in Fragmente von einheitlicher Länge (21 bis 23 Basenpaare) zerschneidet. Alle diese RNA-Schnipsel werden dann in ihre beiden Einzelstränge zerlegt. Je einer davon verbindet sich daraufhin mit Proteinen zum so genannten RNA-induzierenden Silencing Complex (RISC). Dieser Komplex fängt Boten-RNAs mit komplementären Abschnitten ein. Passt deren Sequenz ziemlich perfekt zur Vorlage, wird das gefangene Boten-RNA-Molekül durch ein als Slicer (Hobel) bezeichnetes Enzym des RISC-Komplexes in der Mitte zerschnitten und damit unbrauchbar gemacht. Das von dieser Boten-RNA kodierte Protein kann dadurch nicht mehr gebildet werden. Passt die gefangene Boten-RNA nur teilweise zur Sequenz der im RISC eingebundenen siRNA, hält RISC die Boten-RNA lediglich fest. Dadurch bleiben die Ribosomen bei der Proteinsynthese auf der Boten-RNA stecken und bilden ebenfalls kein funktionierendes Protein. Je nach siRNA kann demnach die Proteinsynthese bestimmter Gene komplett ausgeschaltet werden. Dies gilt auch für siRNA, die von außen in die Zelle eingebracht wird. „Und hierin liegt das große Potenzial der RNA-Interferenz für die medizinische Anwendung“, erläutert Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein, Leiter des Instituts für Klinische und Molekulare Virologie der Universität Erlangen-Nürnberg, und Mitglied des Paul Ehrlich-Stiftungsrates. „Denn durch die Synthese von bestimmten RNA-Doppelstrangkettchen kann man genau festlegen, welche Ziel-Boten-RNA zerstört werden soll.“

Therapeutisches Potenzial

So gelang es internationalen Forscherteams beispielsweise, durch Einschleusung definierter siRNA-Moleküle in Kulturen menschlicher Zellen die Ausbreitung von Viren, darunter der Erreger von Aids, Kinderlähmung und Hepatitis C, zumindest zeitweise zu unterbinden, indem sie die Produktion viraler Proteine hemmten, die für die Vermehrung der Krankheitserreger unentbehrlich sind. Doch noch ist der Weg bis zur therapeutischen

Anwendung der RNA-Interferenz beim Menschen weit. Denn während sich der hemmende Effekt der siRNAs beim Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* und bei Pflanzen über den gesamten Organismus ausbreitet, ist dieser bei Säugern und damit auch beim Menschen lokal begrenzt. Wie sich siRNA gezielt an den Wirkort bringen lassen, ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung.

Die Paul Ehrlich-Stiftung

Die Paul Ehrlich-Stiftung ist eine rechtlich unselbstständige Stiftung der Vereinigung von Freunden und Förderern der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main e.V. Ehrenpräsident der 1929 von Hedwig Ehrlich eingerichteten Stiftung ist der Bundespräsident, der auch die gewählten Mitglieder des Stiftungsrates und des Kuratoriums beruft. Der Vorsitzende der Vereinigung von Freunden und Förderern ist gleichzeitig Vorsitzender des Stiftungsrates der Paul Ehrlich-Stiftung. Dieses Gremium, dem 14 national und international renommierte Wissenschaftler aus fünf Ländern angehören, entscheidet über die Auswahl der Preisträger. Der Präsident der Johann Wolfgang Goethe-Universität ist qua Amt Mitglied des Kuratoriums der Paul Ehrlich-Stiftung. Finanziert wird der Preis je zur Hälfte durch zweckgebundene Spenden von Unternehmen und dem Bundesgesundheitsministerium.

Weitere Informationen

Lebensläufe, ausgewählte Publikationen, Publikationsliste und Bilder der Preisträger erhalten Sie in der Pressestelle der Paul Ehrlich-Stiftung (c/o Dr. Monika Mölders, Telefon: 06238/982783 oder 069/798-23266, Telefax: 06238/982784, E-Mail: Paul-Ehrlich-Stiftung@pvw.uni-frankfurt.de).

Zusätzliche Informationen finden Sie auf den Webseiten von

Prof. Dr. Andrew Fire, Departments of Pathology and Genetics, Stanford University School of Medicine-Instituts: <http://genome-www.stanford.edu/group/fire> und

Prof. Dr. Craig Mello, Howard Hughes Medical Institute, University of Massachusetts: <http://www.hhmi.org/research/investigators/mello.html>